

Un prix Nobel pour la découverte du virus VIH, 2^e partie

Erik Briers

KEYWORDS: AIDS – HIV – NOBEL PRIZE – MONTAGNIER – BARRÉ-SINOUSSE – GALLO

IL AURA FALLU 25 ANS POUR QUE LA DÉCOUVERTE DU VIRUS HIV COMME ÉTANT LA CAUSE DU SIDA SOIT RÉCOMPENSÉE PAR UN PRIX NOBEL. DES PREMIÈRES ANNÉES DIFFICILES ET LA BROUILLE ENTRE MONTAGNIER ET BARRÉ-SINOUSSE D'UN CÔTÉ ET GALLO DE L'AUTRE N'Y SONT PAS ÉTRANGÈRES. TOUT LE MONDE ÉTANT AUJOURD'HUI BIEN AU FAIT DE CE QU'EST LE VIRUS HIV ET DE SON POUVOIR, NOUS FAISONS UN BOND EN ARRIÈRE JUSQU'À LA PÉRIODE DE LA DÉCOUVERTE ET CELLE QUI A PRÉCÉDÉ.

Du GRID au SIDA

Début 1982, les Américains vivaient encore assez tranquilles: la nouvelle maladie – pour autant qu'ils le sachent – sévissait méchamment dans une contre-culture qu'ils connaissaient à peine et qu'ils ne désiraient pas connaître. Les utilisateurs de drogues intraveineuses atteints du SIDA ne suscitaient guère plus de compassion du reste de la population.

Des cas apparurent dans la lointaine Afrique et les premiers touchaient l'Europe, mais nombre d'entre eux avaient énormément voyagé, entre autres aux Etats-Unis, et beaucoup montraient un comportement sexuel à risque. Dans la majorité de ces cas, les PPC et SK étaient les prodromes du syndrome GRID. A cette époque, il n'y avait pas d'argent disponible pour des études approfondies sur la maladie et il fallait se débrouiller sur tous les fronts.

En France, où 20 cas étaient rapidement apparus, un certain nombre de médecins et de scientifiques organisèrent une «task force» qui avait pour but de découvrir l'origine et la cause des cas de GRID français. Ici, l'on supposa qu'un micro-organisme en était la cause, un organisme transmissible qui

aurait pu être apporté par la communauté homosexuelle nord-américaine.

Haïti

Ce n'était pas tout. Dans le courant de 1982, il s'avéra que Haïti était également frappée par la maladie. Il s'agissait principalement d'hommes et de femmes hétérosexuels qui avaient récemment émigré aux USA. Les immigrants haïtiens furent également menacés du Père Fouettard. Haïti étant un lieu de vacances populaire, notamment chez les homosexuels, ceux-ci devaient avoir contracté la maladie là-bas. C'était peut-être le contraire qui s'était passé, mais Monsieur Tout-le-Monde ne pouvait l'accepter.

La liste des groupes à risque comportait donc maintenant des homosexuels, des bisexuels à la promiscuité sexuelle, des utilisateurs de drogues intraveineuses et des Haïtiens. Ouf, les vrais innocents restaient en dehors du coup, ce qui était très important pour les USA de Reagan. La liste s'allongea encore cette année-là de quelques nouveaux groupes d'innocentes victimes.

LES PATIENTS HÉMOPHILES

Les patients hémophiles furent le nouveau groupe suivant. Trois cas furent rapportés (MMWR 1982 July 16;31:365-7) d'hommes originaires de lieux aux USA qui n'avaient encore jamais été en contact avec le GRID. On constata une PPC chez les trois hommes (âgés de 62, 59 et 27 ans), PPC toujours suivie du décès. Les trois hommes étaient des patients hémophiles connus traités par des préparations de facteur VIII. Les préparations de facteur VIII étaient fabriquées à base d'une grande quantité de sang humain. Le dépistage des donneurs de sang pour la présence d'organismes transmissibles n'étant pas encore (bien) développé, ou n'étant pas réalisé, de nombreux patients hémophiles avaient contracté déjà plusieurs fois des hépatites. Dans les cas précités, on a cherché si le produit pouvait en être la cause.

TRANSFUSIONS SANGUINES, PRODUITS DÉRIVÉS DU SANG

En décembre 1982, un petit enfant de 20 mois, qui avait reçu plusieurs fois des transfusions de sang et de produits dérivés du sang, contracta et développa tous les signes du GRID, entre autres un *Mycobacterium avium*, des infections mycosiques et un fonctionnement perturbé des cellules T. L'examen des produits dérivés du sang reçu par le tout-petit montra que l'un des 19 donneurs avait le SIDA. Il avait donné son sang à un moment où il paraissait en bonne santé. Au moment où le rapport a été rendu public (MMWR 1982 December 10;31:652-4), l'homme était déjà décédé.

Ces deux constatations étaient particulièrement préoccupantes. Maintenant qu'il s'avérait que l'Américain moyen pouvait attraper la maladie, la fièvre monta un peu. La contamination possible du stock de sang aux Etats-Unis était facilement explicable. Par opposition à de nombreux pays européens, où donner du sang est une bonne action pour laquelle on n'est pas rémunéré, aux Etats-Unis, les firmes payaient pour le sang. Par conséquent, certains groupes ayant besoin de beaucoup d'argent étaient connus comme donneurs, entre autres des utilisateurs de drogues intraveineuses qui y trouvaient un revenu facile. Les firmes qui rassemblaient le sang et le traitaient ne posaient pas trop de questions désagréables.

TRANSMISSION DE LA MÈRE À L'ENFANT

Le groupe suivant qui vint rejoindre la petite liste fut celui des enfants nés d'une mère immunodéficiente. En décembre 1982 (MMWR 1982 December 17;31:665-7), des médecins

rapportèrent quatre cas de petits enfants de moins de 24 mois qui montraient tous les signes du SIDA. Aucun de ces enfants n'avait reçu du sang ou des produits dérivés du sang. On savait que la mère de deux des enfants utilisait des drogues intraveineuses et l'une des deux était, en plus, prostituée. Elle avait encore deux enfants d'autres hommes. Tous les deux montraient tous les signes du SIDA. Deux des trois enfants de la prostituée étaient décédés au moment du rapport (des suites du SIDA, PPC).

Le syndrome qui était, entre autres, décrit comme GRID, s'avéra fin 1982 recouvrir beaucoup plus que son nom ne le laissait penser. Le CDC en a donc modifié la description en *acquired immune deficiency syndrome* ou AIDS (MMWR 1982 September 03;31:465-7). Dans le même rapport, il parlait également d'un pathogène sanguin comme cause sous-jacente. Il recommanda de mieux protéger les produits dérivés du sang et le sang destiné à la transfusion, mais un dépistage (en l'absence d'un pathogène à rechercher) ne pouvait pas encore avoir lieu. Aux Etats-Unis, la majorité du sang destiné à la transfusion n'était ni traité ni testé d'une manière quelconque.

1982-83: LES SCIENTIFIQUES PÉNÈTRENT SUR LE TERRAIN DE JEU

Cela ne veut pas dire qu'aucun scientifique n'était auparavant au travail, mais, à partir de 1982, des efforts furent effectivement faits pour dépister la cause du SIDA et, s'il s'agissait d'un organisme, réussir à le cultiver. Gallo avait récemment découvert un premier rétrovirus HTLV-1 qui perturbait le système immunitaire et provoquait la leucémie à cellules T de l'adulte (LCT). Les répercussions du HTLV-1 sur le plan immunologique n'avaient cependant rien de comparable avec le SIDA. En 1981, Gallo organisa une réunion sur le HTLV-1: il était «Monsieur rétrovirus». Fin 1981, Gallo et son équipe isolèrent un deuxième rétrovirus, qu'ils appelèrent HTLV-2, du sang d'un patient qui souffrait de leucémie à cellules T chevelues. Comme l'on soupçonnait qu'un virus pouvait être en jeu, virus qui pourrait attaquer les cellules T, Gallo décida de commencer un projet de culture à partir de matériel de patients porteurs du SIDA. Il était convaincu que la cause était un rétrovirus du groupe HTLV. Au même moment, on démontra également l'existence du virus de la leucémie féline, un rétrovirus qui provoquait un syndrome sidéen chez le chat.

De l'autre côté de l'océan, le «groupe de travail sur le SIDA» français était à l'ouvrage. Il avait, depuis le début, investi

son argent dans un micro-organisme transmissible et n'avait jamais pris au sérieux les poppers et autres choses du même acabit. Il pensait qu'il s'agissait d'un virus. Dans d'autres pays d'Europe, des patients sidéens étaient maintenant soignés. En Belgique, le groupe de Piot fit des recherches sur des cas africains, et le docteur Nathan Clumeck et ses collègues soignaient à l'hôpital bruxellois Saint-Pierre des personnalités zaïroises atteintes du SIDA.

Beaucoup de patients européens étaient simplement hétérosexuels, ce qui ne voulait pas dire qu'ils ne changeaient pas de partenaires.

CULTIVER «QUELQUE CHOSE»: ANNÉE 1983

Le groupe de travail français donna naissance, d'une part, à un groupe de chercheurs comprenant des cliniciens comme les docteurs Brun-Vézinet et Rozenbaum et, d'autre part, au groupe de virologie de l'Institut Pasteur sous la direction de Montagnier. Cela alla assez vite. Le 3 janvier 1983, le docteur Rozenbaum enleva un ganglion lymphatique augmenté de volume de la nuque d'un patient atteint du SIDA, un homme homosexuel qui avait beaucoup voyagé aux USA. Le ganglion fut apporté au laboratoire de Montagnier où l'équipe de Chermann, plus précisément Françoise Barré-Sinoussi, prit en charge son analyse. Le 25 janvier, le premier résultat tombait: on mesurait une activité *transcriptase inverse* (TI) dans un échantillon. Ce fut le début d'une suite rapide de faits et de publications, entre autres dans *Science*. Les rétrovirus étant les seuls à utiliser une *transcriptase inverse*, l'on pouvait donc déduire de la présence de TI qu'un rétrovirus se trouvait vraisemblablement dans l'échantillon.

Début février 1983, Montagnier contacta Gallo, l'expert mondial en rétrovirus, pour discuter des résultats. Après la discussion, Montagnier envoya le matériel à Gallo. Gallo lui-même rapporta fin février qu'il avait constaté une activité TI, ce qui indiquait que le SIDA était provoqué par un rétrovirus.

On réagit à la vitesse de la lumière. D'une part, à ce moment-là, il était évident que le problème du SIDA était important et que des intérêts économiques étaient en jeu parce que la maladie pouvait être transmise par transfusion sanguine. D'autre part, les scientifiques savaient très bien que leur découverte pouvait être protégée par un brevet, ce qui pouvait leur permettre, ainsi qu'à leur équipe et à leur patron, de jouir d'une rentrée économique.

Dans *Science* du 20 mai, parurent deux articles importants: pages 865-867, un article du groupe de Gallo et, pages 868-870, un article du groupe de Montagnier.

GALLO ET AL.

Gallo traitait de l'«*Isolation of Human T-cell Leukemia Virus in Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS)*» (*Science* 1982;220:865-7). Le groupe de Montagnier écrivait sous le titre: «*Isolation of a T-Lymphotropic Retrovirus from a Patient at Risk for Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS)*» (*Science* 1982;220:868-71).

Dans son article, Gallo rapportait qu'il avait isolé un virus des lymphocytes d'un Américain et de deux Français. Gallo constatait que le virus isolé était apparenté au virus HTLV-1 qu'il avait déjà découvert et caractérisé et qu'il pouvait le cultiver dans des cellules T provenant de sang de cordon. Il ne pouvait cependant pas décider si le virus qu'il avait isolé provoquait le SIDA, ni dans quelle mesure il s'agissait d'un nouveau virus.

MONTAGNIER ET AL.

Montagnier et al. disaient dès la première ligne de l'abstract qu'ils avaient isolé un rétrovirus à partir du matériel d'un homme blanc qui présentait tous les signes et tous les symptômes qui précèdent le plus souvent le SIDA. L'important est qu'ils indiquaient dans cette assertion que ce rétrovirus appartenait au groupe des rétrovirus récemment découverts (HTLV), mais qu'il se différenciait clairement de tous les isolats de rétrovirus déjà connus. Le groupe de Montagnier avait découvert une parenté entre le nouveau virus et le HTLV-1 déjà connu sur base de données moléculaires sur, par exemple, les antigènes internes comme la p24 (HTLV-1) et la p24 qu'ils avaient trouvés dans le nouveau virus. Les anticorps présents dans le sang de l'homme réagissaient avec les protéines du HTLV-1, mais les anticorps spécifiques du HTLV-1 ne réagissaient pas avec les protéines du nouveau virus. Le groupe de Montagnier réussissait à cultiver le virus dans les lymphocytes provenant de sang de cordon et il n'y avait pas de différences entre le virus résultant et le virus ensemencé.

Montagnier et al. concluaient que le nouveau virus, ainsi que les autres isolats de HTLV, appartenaient à un groupe général de rétrovirus lymphotropes T qui étaient transmis horizontalement entre êtres humains et qui étaient impliqués dans plusieurs syndromes pathologiques dont le SIDA. C'est dans cet article que la célèbre photo du virus prise en

microscopie électronique fut imprimée. Les photos furent réalisées lors de la culture dans des lymphocytes de cordon. Elles montraient clairement le bourgeonnement de la surface cellulaire (*budding*).

GALLO PRIT LA PLUME FRANÇAISE EN MAIN

Il convient ici que nous commentions tout de même le rôle de Gallo dans l'article publié dans *Science*. *Science* est un journal scientifique de très grande valeur qui soumet tout article envoyé à une *peer-review*. Une *peer-review* consiste en la relecture de l'article par un expert dont le nom n'est pas communiqué. Pour l'article du groupe de Montagnier, il s'avéra a posteriori que le *reviewing editor* n'était autre que Monsieur rétrovirus en personne: Robert Gallo. Il avait donc eu la primauté de l'article et l'avait lui-même retravaillé, et il soulignait plus fort le lien avec le groupe des HTLV que ne l'était l'intention des auteurs.

Une deuxième constatation quelque peu curieuse est que, pour aucun des deux articles, les données habituelles pour *Science* n'ont été imprimées, c'est-à-dire la date de réception

et la date d'approbation pour la parution. On ne sait donc pas si les deux publications se sont suivies ou ont été traitées en même temps.

Lorsque nous comparons les deux articles, nous pouvons constater que le groupe de Montagnier a présenté avec plus d'autorité un virus vraiment nouvellement isolé. Leur article contient également plus de preuves expérimentales de leur position. Sur base de ces données, Gallo n'osa alors plus prétendre que c'était un variant du rétrovirus HTLV qui provoquait peut-être le SIDA.

Vers cette époque, deux noms différents furent assignés à ce qui pourrait s'avérer être la cause du SIDA. Montagnier et al. l'appelèrent le LAV ou *Lymphadenopathy Associated Virus*. Gallo et al. optèrent pour HTLV-III, ce qui n'étonna personne, puisque Gallo n'y voyait qu'un variant du virus HTLV.

Dans le prochain Focus Diagnostica, nous traiterons de confirmation et de brevets. Vous trouverez la bibliographie également dans le prochain numéro.

[hotlines]

From Instrumentation Laboratory N.V./S.A.



Validation of laboratory data is the last step before the results are transmitted to the clinicians. This is a time consuming job, which can be aided by artificial intelligence techniques. VALAB is a decision-making expert system for automatic biological validation of laboratory results. The decision produced by VALAB is based on several factors, correlation between repeated tests, physiological association between tests, patient's age and gender and hospital department from which the test was ordered.

Over 25.000 rules are combined through an inference engine to reproduce human reasoning in the complex biological validation process. The VALAB database contains rules for 126 parameters in 4 different, but correlated, fields: Biochemistry, Blood gas, Haematology and Coagulation.

The user cannot modify the rules, but is able to personalize the default settings to optimise automated validation to their patient population.

Furthermore VALAB now contains an Auto Expert module, this gives users the possibility to create their own rules for new tests and additional specialities alongside the original modules. No knowledge of programming is necessary as the approach of modelling is very intuitive.

- VALAB will significantly reduce the time devoted to clinical validation of test results.
- VALAB increases dramatically your security, because VALAB will always build exactly the same decision tree for a report.
- VALAB will validate 70-80% of your labs test results, raising your productivity and efficiency while letting you focus on the truly critical cases.

Contact Us in Belgium-Luxemburg

Instrumentation Laboratory N.V./S.A.
Excelsiorlaan 48-50, Bus 8 - 1930 Zaventem
Tel: (02) 725 20 52
Fax: (02) 721 24 09
E-mail: info@il-be.com
H.R. Brussel/R.C. Bruxelles 535 001,
BTW/TVA BE 0441 052 862